Münster 1936 No 25 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Die Veränderungen der Digitalisempfindlichkeit durch Thyroxin und Insulin.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Vorgelegt von
Hermann Brackmann
aus Münster (Westf.)

1933

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. Esch

Referent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

I.

Die Reaktion von normalen Katzen auf die intravenöse Infusion von Digitalislösungen ist so gleichmäßig, daß sie bekanntlich nach Hatcher als Einstellungsmethode für Lösungen mit unbekannter Wirkungsstärke verwendet werden kann. Unter Einhaltung ganz gleichmäßiger Versuchsbedingungen ist, wie zusammen mit Wiethaup [1]) festgestellt werden konnte, die Streuung in den einzelnen Normalversuchen ganz gering. Die Voraussetzung dafür ist Verwendung von Tieren von über 2 kg Gewicht, geeignete Auswahl der Digitaliskonzentration und vor allem ganz gleichmäßige Schnelligkeit des intravenösen Einlaufs der Lösung. Wie Wiethaup ausgeführt hat, verwandten wir eine Lösung von 0,8 g Digipuratum liquidum (Knoll A.G. 1 g Digipuratum liquidum = 100 Froschdosen) in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von 1% Soda. Die Menge, die bei einer Einlaufsgeschwindigkeit von 1 ccm in einer Minute bei Katzen mit künstlicher Atmung in leichter Aethernarkose den Herzstillstand — gemessen an der Blutdruckkurve und am Aufhören des Einlaufs mit nachheriger Kontrolle durch Eröffnen des Thorax — herbeiführt, beträgt durchschnittlich 11,5 ccm pro kg Körpergewicht mit einem Maximum von 11,9 ccm und einem Minimum von 11,0 ccm. (Vgl. Tabelle der Normalversuche). Die Streuung in den Normalversuchen ist also so gering, daß Abweichungen der zum Herzstillstand führenden Dosis von der Normalzahl nach oben oder unten als Abschwächung bzw. Verstärkung des Digitaliseffekts aufgefaßt werden können. Solche Abweichungen von der normalen Digitaliswirkung können nach den Untersuchungen Wiethaup's z. T. dadurch bedingt sein, daß durch coronarerweiternde Gifte die Verteilung der injizierten Digitaliskörper zugunsten des Herzens verschoben wird, sodaß das Herz einen über die Norm gehenden Prozentsatz des zugeführten Glykosids in der Zeiteinheit aufnehmen

[1]) Wiethaup: Arch. e. P. u. P. 1932, Bd. 168, S. 554—560.

kann und dadurch die zum Herzstillstand notwendige Effektivdosis (vgl. Weese[2]) schneller erreicht wird. Eine andere Möglichkeit der quantitativen Veränderung der Digitaliswirkung liegt in der von der Norm abweichenden größeren oder geringeren Empfindlichkeit der Herzen gegenüber der toxischen Digitaliswirkung. Solche Veränderungen sind am überlebenden Meerschweinchenherzen (nach Langendorff) verschiedentlich festgestellt worden, wenn die Tiere vor dem Versuch verschiedenen Arten der Vorbehandlung unterworfen wurden. Das Gemeinsame dieser Vorbehandlungsmethoden sind Veränderungen des Stoffwechsels. Daß die Stoffwechselvorgänge im Herzen von maßgebendem Einfluß für die Reaktion auf Digitalis sind, ist zuerst von König[3]) für den Sauerstoffmangel festgestellt worden. Dabei wird die therapeutische Wirkung am überlebenden Herzen stark herabgesetzt, die toxische wenig verändert. Für die vorliegenden Untersuchungen ist eine weitere Feststellung König's wichtig, daß bei Herzen, die von thyreopriven Tieren stammen, die therapeutische Wirkung erheblich gesteigert, und die toxische stark abgeschwächt ist. Mit der gleichen Versuchsanordnung am überlebenden Herzen hat Stoye[4]) gearbeitet, der zur Vorbehandlung neben einer Reihe von Stoffwechselgiften auch die Wirkung vorausgegangener Injektionen von Thyroxin und Insulin untersuchte. Er kam zu dem Ergebnis, daß die Herzen nach Insulinvorbehandlung ähnlich reagierten wie nach Exstirpation der Schilddrüse, und daß umgekehrt die Thyroxinvorbehandlung die therapeutische Wirkung verringerte und in der Mehrzahl der Fälle die toxische Wirkung erhöhte. Diese Befunde finden eine wesentliche Stütze in den Untersuchungen Haarmanns und Többens über die Veränderungen des Stoffwechsels am Herzmuskelbrei bei Zusatz von Thyroxin, von Insulin und von Digitalisstoffen in verschiedenen Dosierungen. Ihre Befunde sind von Freund[5]) kurz zusammengefaßt. Sie konnten zeigen, daß therapeutische Digitaliskonzentrationen wesentliche Prozesse des Kohlehydratstoffwechsels in umgekehrter Richtung beeinflussen wie toxische Konzentrationen, und daß gewisse Konzentrationen von Insulin mit den therapeutischen Digitaliskonzentrationen gleiche Wirkungsrichtung haben und somit den toxischen Konzentrationen entgegengerichtet wirken, während der Thyroxinzusatz sich umgekehrt auswirkt.

---

[2]) Weese: Arch. exp. P. u. P. Bd. 135, S. 228, 1928.

[3]) König: Arch. exp. Path. u. Pharm. Bd. 127, S. 349, 1928.

[4]) Stoye: ebenda Bd. 156, S. 196—198, 1930.

[5]) Freund: Deutsche med. Wo. 1931, Nr. 29 und Verhandlg. der Deutschen Pharmakol. Ges. 1932 Wiesbaden.

Tabelle der Normalversuche.

Versuch	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Geschlecht	m.	w.	w.	m.	w.	w.	w.	m.	w.	w.
Gewicht in kg	3,020	2,000	2,750	4,080	2,500	2,060	2,240	2,660	2,395	2,620
Gebr. Infus. in ccm pro kg Körpergewicht	11,3	11,9	11,5	11,0	11,7	11,4	11,4	11,6	11,4	11,4

Die vorliegenden Untersuchungen hatten die Aufgabe, zu prüfen, in wieweit sich die Versuchsergebnisse die an überlebenden Herzen gewonnen waren, auch auf den intakten Säugetierorganismus übertragen lassen. Es war also die Frage zu beantworten, ob nach einer Vorbehandlung mit Thyroxin bzw. Insulin bei Katzen die zum Herzstillstand notwendige Menge intravenös infundierter Digitalislösungen von der Norm abweicht. Bei der Konstanz der Normalwirkung, und da kein Anhalt für die Annahme vorliegt, daß durch die Vorbehandlungen die Coronardurchblutung verändert wird, kann aus einer Abweichung von der normalen zum Herzstillstand nötigen Lösungsmenge auf eine Veränderung der Empfindlichkeit gegenüber Digitaliskörpern geschlossen werden. Leider läßt sich bei der vorliegenden Methode kein zahlenmäßig faßbares Maß für den therapeutischen Effekt finden und es sind deshalb nur die Veränderungen der toxischen Wirkung, die zum Herzstillstand führt, welche bei dieser Methode beobachtet werden konnten.

II.

Die erste Versuchsreihe wurde an Tieren angestellt, die vorher mit Thyroxin vorbehandelt waren. Wir verwandten ebenso wie Stoye Thyroxin „Schering", und zwar wurde innerhalb von mehreren Tagen 2—5 mal je ein ccm intramuskulär injiziert. Nach dieser Behandlung begann das Gewicht der Tiere herunterzugehen. Der Versuch wurde an dem Tage nach der letzten Thyroxininjektion vorgenommen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I.

Versuche nach intramuskulärer Thyroxinvorbehandlung.

Versuch	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Geschlecht	m.	m.	w.	w.	w.	m.	m.	w.	w.	w.
Gewicht in kg vor der Behandlung	4,450	2,505	2,690	1,960	3,130	2,630	3,705	2,535	2,460	3,075
Gewicht in kg nach der Behandlung					2,930	2,450	3,555	2,317	2,170	2,890
Gebr. Thyroxin in ccm 1. Tag	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Gebr. Thyroxin in ccm 2. Tag	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
Gebr. Inf. pro Katze kg in ccm	8,0	10,0	8,2	9,5	7,6	9,5	10,8	8,0	8,5	7,9

Die vorliegenden 10 Versuche zeigen, daß an Stelle der normalen tödlichen Menge von durchschnittlich 11,5 ccm nach der Thyroxinbehandlung der Stillstand bereits nach Einlauf von durchschnittlich 8,83 ccm (Maximal 10,0; minimal 7,6) eintritt. Diese Befunde sprechen also im Sinne der oben angeführten Beobachtungen an überlebenden Herzen und, entsprechend den Befunden am Kohlehydratstoffwechsel des Herzmuskels, für eine Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber den Digitalisstoffen durch die Thyroxinvorbehandlung. Daß auch sonst durch diese Vorbehandlung die Herzen toxischen Einwirkungen gegenüber empfindlicher werden, hat Schulte[6]) (vgl. auch Freund[7]) nachgewiesen.

[6]) Schulte: Dissertation Münster 1931.

[7]) Freund: Dtsch. med. Wo. 1931, Nr. 29.

III.

Die zweite Versuchsreihe wurde an Tieren vorgenommen, denen etwa 2 Stunden vor dem Versuch Insulin intramuskulär eingespritzt worden war. Durch Blutzuckeruntersuchungen wurde festgestellt, daß nach dieser Zeit die Senkung sich gerade ausbildete. Die Befunde sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle II.

Versuche nach intramuskulärer Insulinvorbehandlung.

Versuch	1	2	3	4	5	6	7
Geschlecht	w.	w.	w.	w.	m.	m.	m.
Gewicht	2,230	2,320	2,965	3,030	4,025	2,570	3,720
Blutzuckerspiegel v. d. Injektion		0,117	0,107			0.122	
Blutzuckerspiegel 1 Std. n. d. Injektion		0,094	0,086	0,038		0,103	0,078
Gebr. Insulin in klin. Einheiten	2	3	3,3	6	½	1,4	6
Gebr. Infus pro kg. Katze in ccm	12,8	11,7	7,1	10,4	10,3	10,9	8,1

Die Versuche zeigen einen deutlichen Unterschied von den Normalversuchen, indem die Streuung eine sehr erhebliche ist; aber nur in einem Versuch entspricht das Ergebnis den Befunden am überlebenden Herzen nach Insulinbehandlung, indem hier mit 12,8 ccm, die erst zum Herzstillstande führten, eine Herabsetzung der Toxizität festzustellen war. Die Durchschnittzahl der 7 Versuche mit 10,11 ccm (Maximal 12,8; minimal 7,1) liegt aber tiefer als bei den Normalversuchen. Es ist also bei dieser Art der Insulinanwendung eine Steigerung der Toxizität beobachtet, für deren Erklärung die Befunde Haarmanns und

Többens am Kohlehydratstoffwechsel möglicherweise den Weg weisen. Bei Insulinzusatz zum Gewebsbrei hängt die Wirkungsrichtung von der Konzentration des Insulins ab. Nur niedrige Konzentrationen verändern den Kohlehydratstoffwechsel so, daß die toxische Digitaliswirkung dadurch abgeschwächt wird. Hohe Konzentrationen haben dagegen die gleiche Stoffwechselwirkung wie toxische Digitaliskonzentrationen. Sie wirken also für den Herzstillstand synergisch. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, daß bei zwei Tieren eine stärkere Steigerung der Empfindlichkeit gegen die Digitalisvergiftung eingetreten ist. Die tödlichen Mengen liegen bei 7,1 und 8,1 ccm pro kg, bei drei anderen Tieren liegen die Werte unbedeutend unter den Normalwerten, bei einem Tier liegt der Wert über dem Durchschnitt der Normalversuche und bei einem weiteren Tier über dem Maximum der Normalversuche. Diese Streuung hängt wahrscheinlich mit dem Unterschiede in der Insulinkonzentration am Herzen zusammen, von der die Wirkungsrichtung, verglichen mit der Digitaliswirkung auf den Stoffwechsel, abhängig ist. Dazu kommt, daß die stark alkalische Infusionsflüssigkeit möglicherweise den Insulineffekt verstärkt. (Abderhalden und Wertheimer[8]). Um diese Fehlerquelle einigermaßen beherrschen zu können, wurde in einer weiteren Versuchsreihe das Insulin nicht mehr vor dem Versuch gegeben, sondern der Digipuratlösung zugesetzt. Stoye hatte bereits zeigen können, daß der Zusatz von Insulin zur Durchströmungsflüssigkeit normaler Herzen ebenso wirkt, wie die Vorbehandlung mit Insulininjektionen. Es handelte sich also um die Feststellung der Konzentration, des Insulins in der Infusionsflüssigkeit, die in den beiden Richtungen die Digitalisempfindlichkeit verändert. Zur Verwendung kam, wie auch in obigen Versuchen, Insulin „Hoechst", von dem entsprechende Mengen von Einheiten auf 100 ccm zugesetzt wurden.

In vier Versuchen war die Insulinkonzentration eine halbe Einheit auf 100 ccm der Digipuratlösung. In 5 Versuchen wurde ein viertel und in weiteren 3 Versuchen ein achtel Einheit Insulin der Lösung zugesetzt. Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle.

---

[8]) Abderhalden u. Wertheimer: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd. 203, S. 439.

Tabelle IIIa.

Versuche mit Insulinzusatz zur Digipuratlösung.

Versuch	1	2	3	4	5	6
Geschlecht	w.	w.	m.	m.	w.	w.
Gewicht	2,955	2,965	2,575	2,584	2,880	3,125
Gebr. Insulin in klin. E. auf 100 ccm	½	½	½	½	¼	¼
Gebr. Inf. pro kg Katze in ccm	6,9	6,8	11,3	11,6	12,5	7,9

Tabelle IIIb.

Versuche mit Insulinzusatz zur Digipuratlösung.

Versuch	7	8	9	10	11	12
Geschlecht	m.	m.	m.	w.	w.	w.
Gewicht	2,880	2,520	4,245	1,950	2,420	2,210
Gebr. Insulin in klin. E. auf 100 ccm	¼	¼	¼	⅛	⅛	⅛
Gebr. Inf. pro kg Katze in ccm	12,4	11,9	11,5	16,5	10,5	13,6

Die ersten vier Versuche zeigen mit $^1/_2$ Einheit auf 100 ccm eine ähnlich starke Streuung, wie sie nach der intramuskulären Vorbehandlung mit Insulin beobachtet worden war. Bei zwei Tieren war die Empfindlichkeit normal, bei den beiden anderen Tieren war eine erhöhte Empfindlichkeit festzustellen. Es sei

darauf hingewiesen, daß diese beiden Tiere weiblich, die anderen männlich waren. Die 5 weiteren Versuche der Tabelle sind mit $^1/_4$ Einheit Insulin auf 100 ccm durchgeführt. Hier fällt ein weibliches Tier mit erhöhter Empfindlichkeit aus der Reihe. Neben zwei normal reagierenden Tieren finden sich aber zwei andere, bei denen mit je 12,5 ccm pro kg der Maximalwert der Normalversuche überschritten war. Die drei letzten Versuche der Tabelle mit $^1/_8$ Insulin auf 100 ccm zeigen in einem Versuche (weibliches Tier) eine geringfügige Erhöhung der Empfindlichkeit, während die zwei anderen gleichfalls weiblichen Tiere mit 13,6 und 16,5 ccm pro kg eine deutliche Entgiftung des Digipurats erkennen lassen. Wieweit die Sexualfunktionen bei den weiblichen Tieren als störende Faktoren mitspielen, konnte nicht festgestellt werden, da wir von der Vorgeschichte des Tiermaterials nichts wissen. Die Ergebnisse zeigen jedenfalls, daß es gelingt, mit schwachen Insulinkonzentrationen an Normaltieren die toxische Wirkung des Digitalis abzuschwächen. In den Versuchen von Stoye lag ein wesentlicher Teil der Insulinwirkung in einer Verbesserung des therapeutischen Effekts des Digitalis. Wie schon erwähnt, läßt sich dieser Anteil der Insulinwirkung zahlenmäßig bei der Anordnung nach Hatcher nicht fassen. Immerhin aber haben wir auf den Blutdruckkurven fast regelmäßig bei dem Insulinzusatz zur Infusionsflüssigkeit Amplitudenvergrößerung von einem Ausmaße gesehen, die wir weder in den Normalversuchen, noch an thyroxinvorbehandelten Tieren jemals beobachten konnten.

IV.

Eine weitere Versuchsreihe galt der für die Behandlung der hyperthyreotischen Herzen praktisch wichtigen Frage, ob es gelingt die Thyroxinschädigung, wie sie sich nach der Vorbehandlung hatte nachweisen lassen, durch Insulin auszugleichen; dabei war zu berücksichtigen, daß bei hyperthyreotischen Tieren die Insulinempfindlichkeit geringer ist als in der Norm. Daraus ergab sich folgende Versuchsanordnung. Die Tiere wurden zunächst in der oben geschilderten Weise mit Thyroxin vorbehandelt und zwar mit 4—5 mal je 1 ccm innerhalb zwei bis vier Tagen. Am Tage nach der letzten Thyroxininjektion wurde dann der Versuch mit Insulinzusatz durchgeführt und zwar wurde

eine Einheit und in den übrigen Versuchen $^1/_4$ Einheit Insulin auf 100 ccm Digipuratlösung verwandt. Es sei nebenbei bemerkt, daß entsprechend den Beobachtungen Schultes bei einem Tier nach Thyroxinvorbehandlung bereits die Einleitung der Aethernarkose vor Beginn des Versuchs zum Herztod führte. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe enthält die folgende Tabelle.

Tabelle IV.

Versuche mit intramuskulärer Thyroxinvorbehandlung und Insulinzusatz zur Digipuratlösung.

Versuch	1	2	3	4	5	6	7
Geschlecht	m.	m.	m.	m.	w.	w.	w.
Gewicht v. d. Behandlung	3,080	2,790	2,745	2,570	2,630	2,470	2,270
Gewicht n. d. Behandlung	2,430	2,450	2,360	2,327	2,340	2,280	2,255
Gebr. Thyroxin in ccm 1. Tag	2	2	2	2	2	2	2
Gebr. Thyroxin in ccm 2. Tag	2	2	2	2	2	2	2
Gebr. Thyroxin in ccm 3. Tag				1	1	1	1
Gebr. Insulin in klin. Einh. auf 100 cmm	1	1	¼	¼	¼	¼	¼
Gebr. Inf. pro kg. Katze in ccm	9,7	9,7	7,8	11,7	10,0	11,4	12,9

Die Ergebnisse zeigen, daß in einem Versuch trotz der Thyroxinvorbehandlung die zum Stillstand notwendige Digipuratmenge mit 12,9 ccm übernormal ist, in zwei anderen Versuchen die Norm erreicht wird und in vier weiteren die Werte zwar unter der Norm liegen, aber doch mit einer Ausnahme über dem Durchschnitt der Versuche mit reiner Thyroxinbehandlung. Daraus ergibt sich als durchschnittliche zum Herzstillstand führende

Dosierung 10,46 ccm bei Insulinzusatz zur Digipuratlösung gegenüber dem Durchschnitt von 8.73 ccm bei den reinen Thyroxinversuchen. Daraus läßt sich eine therapeutische Einwirkung des Insulins auf die gesteigerte Digitalisempfindlichkeit nach Thyroxinvorbehandlung erkennen. Es sei nochmals auf die Bedeutung der stark alkalischen Reaktion der infundierten Lösung für die Stärke der Insulinwirkung hingewiesen. Es versteht sich von selbst, daß alle diese Ergebnisse zunächst nur für die toxische Digitaliswirkung am Herzen Geltung haben.

Die Durchschnittszahlen, die sich aus den verschiedenen Behandlungsarten ergaben, finden wir in der Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle 5.

Zusammenstellung der durchschnittlichen Werte der letalen Dosis in den verschiedenen Versuchsanordnungen.

Normalversuche	11,5 ccm pro kg Katze
Versuche nach intramuskulärer Thyroxinvorbehandlg.	8,7 ccm pro kg Katze
Versuche mit Insulinzusatz zur Lösung a) ½ E/100 ccm	9,1 ccm pro kg Katze
b) ¼ E/100 ccm	11,2 ccm „ „ „
c) ⅛ E/100 ccm	13,5 ccm „ „ „
Versuche nach intramuskulärer Thyroxinvorbehandlung und mit Insulinzusatz zur Lösung	10,4 ccm pro kg Katze

Zusammenfassung.

1. Nach Vorbehandlung mit Thyroxin ist die zum Herzstillstand notwendige Digipuratmenge bei intravenöser Infusion nach Hatcher gegen die Norm herabgesetzt.

2. Die Insulinwirkung auf die Empfindlichkeit gegenüber der Digipuratlösung ist weitgehend von der Dosierung abhängig. Während große Gaben die Empfindlichkeit steigern, setzten niedrige Insulinzusätze zur Durchströmungsflüssigkeit die Toxizität der Digipuratlösung herab.

3. Es gelingt die durch Thyroxin gesteigerte Empfindlichkeit des Herzens durch Insulinzusatz wieder der Norm anzunähern.